

# DIÁRIO OFICIAL DA UNIÃO

Publicado em: 31/03/2022 | Edição: 62 | Seção: 1 | Página: 371

Órgão: Ministério da Saúde/Agência Nacional de Vigilância Sanitária/Diretoria Colegiada

## INSTRUÇÃO NORMATIVA IN Nº 139, DE 30 DE MARÇO DE 2022

Dispõe sobre as Boas Práticas de Fabricação complementares às amostras de referência e de retenção.

A Diretoria Colegiada da Agência Nacional de Vigilância Sanitária, no uso das competências que lhe conferem os arts. 7º, inciso III, e 15, incisos III e IV da Lei nº 9.782, de 26 de janeiro de 1999, e considerando o disposto no art. 187, inciso VII e §§ 1º e 3º, do Regimento Interno, aprovado pela Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 585, de 10 de dezembro de 2021, resolve adotar a seguinte Instrução Normativa, conforme deliberado em Reunião Extraordinária - RExtra nº 6, realizada em 30 de março de 2022, e eu, Diretor-Presidente, determino a sua publicação.

### CAPÍTULO I

#### DISPOSIÇÕES INICIAIS

##### Seção I

##### Objetivo

Art. 1º Esta Instrução Normativa possui o objetivo de adotar as diretrizes de Boas Práticas de Fabricação relacionadas às amostras de referência e de retenção do Esquema de Cooperação em Inspeção Farmacêutica (PIC/S), como requisitos complementares a serem seguidos na fabricação de medicamentos, em adição às Diretrizes Gerais de Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos.

##### Seção II

##### Abrangência

Art. 2º Esta Instrução Normativa se aplica às empresas que realizam as operações envolvidas na fabricação de medicamentos, estabelecendo os requisitos para a coleta e a guarda de amostras de referência de matérias-primas, materiais de embalagem ou produtos acabados; e de amostras de retenção de produtos acabados.

##### Seção III

##### Definições

Art. 3º Para efeitos desta Instrução Normativa, são adotadas as seguintes definições:

I - amostra de referência: amostras de um lote de matérias-primas, material de embalagem ou medicamento na sua embalagem primária que são armazenadas com o propósito de serem analisadas, se necessário, durante o prazo de validade do produto; e

II - amostra de retenção: amostras de um lote totalmente embalado de um medicamento, com todos seus componentes necessários para a venda ao consumidor, tais como embalagem secundária da apresentação, rotulagem, bulas, gravações dos dados variáveis, que são armazenadas para fins de identificação.

### CAPÍTULO II

#### DISPOSIÇÕES GERAIS

##### Seção I

##### Introdução

Art. 4º Nos casos em que a estabilidade permite, amostras de referência devem ser armazenadas para os intermediários críticos que requeiram análise e liberação, ou para os intermediários que sejam transportados para fora do estabelecimento.

Art. 5º No caso de produtos finalizados, em muitas situações, as amostras de referência e de retenção tem a mesma apresentação e podem ser consideradas intercambiáveis.

Art. 6º É obrigação do fabricante, importador ou do local de liberação do lote manter amostras de referência e/ou retenção para cada lote de produto finalizado e, para o fabricante manter amostras de referência dos lotes de matérias-primas e/ou intermediários.

Art. 7º Cada local de embalagem deve manter amostras de referência de cada lote dos materiais de embalagem primários e impressos.

Parágrafo único. A disponibilização dos materiais de embalagem impressos como parte constituinte das amostras de referência e/ou retenção do produto finalizado é aceitável.

Art. 8º As amostras de referência e/ou retenção são um registro do lote do produto finalizado ou das matérias-primas e podem ser acessadas em situações, tais como reclamações relacionadas à concentração, questionamentos relacionados à conformidade com o registro sanitário ou relacionados à embalagem/rotulagem, ou nos relatórios de farmacovigilância.

Art. 9º Os registros referentes à rastreabilidade de uso e estocagem das amostras devem ser mantidos e estar disponíveis para a revisão das autoridades sanitárias.

## Seção II

### Duração do armazenamento

Art. 10. As amostras de referência e/ou retenção de cada lote de produto finalizado devem ser mantidas por, pelo menos, um ano após a data de expiração.

§ 1º A amostra de referência deve estar contida na embalagem primária ou em embalagens compostas pelo mesmo material que a embalagem primária onde o produto é comercializado.

§ 2º Para as soluções parenterais de grande volume e os concentrados polieletrólíticos para hemodiálise, a duração de armazenamento de que trata o caput deste artigo é de 30 (trinta) dias após o período de validade.

Art. 11. As amostras de matérias-primas que não sejam solventes, gases ou água utilizados no processo de fabricação de um medicamento devem ser retidas por, pelo menos, dois anos após a liberação do lote do medicamento.

Parágrafo único. Esse período pode ser reduzido se a estabilidade do material, conforme indicado nas especificações relevantes, for menor.

Art. 12. As amostras dos materiais de embalagem devem ser mantidas durante o período de validade do medicamento em que foram utilizadas.

## Seção III

### Quantidade das amostras de referência e retenção

Art. 13. A amostra de referência deve ser de um tamanho suficiente para permitir a realização, em ocasiões distintas, de dois controles analíticos completos do lote, em conformidade com o registro sanitário do país onde está situado o local de fabricação.

§ 1º As quantidades devem ser planejadas para que os testes analíticos possam ser executados a partir de embalagens não abertas.

§ 2º Qualquer exceção ao previsto no caput e no § 1º deste artigo deve ser tecnicamente justificada e aprovada com a autoridade sanitária competente.

Art. 14. As amostras de referência devem ser representativas dos lotes de matérias-primas, produtos intermediários ou produtos finalizados de onde foram coletadas.

Parágrafo único. Amostras adicionais podem ser necessárias para monitorar etapas estressantes de um processo, tais como do início e do fim de um processo.

Art. 15. Quando um lote for embalado em duas ou mais operações distintas de embalagem, pelo menos uma amostra de retenção deve ser retirada de cada operação individual de embalagem.

Parágrafo único. Qualquer exceção a este requisito deve ser justificada tecnicamente e acordada com a autoridade sanitária.

Art. 16. Deve-se assegurar a manutenção de uma capacidade analítica prontamente disponível para realização dos ensaios especificados pelo período de até um ano após a expiração do último lote fabricado.

#### Seção IV

##### Condições de armazenamento

Art. 17. As condições de armazenamento devem estar de acordo com o registro sanitário do país onde está situado o local de fabricação.

#### Seção V

##### Acordos de qualidade

Art. 18. Nos casos em que o detentor do registro não seja o mesmo estabelecimento responsável pela liberação do lote, a responsabilidade pela coleta e armazenamento das amostras de referência e/ou retenção deve ser definida por meio de um acordo técnico entre as partes.

Parágrafo único. O disposto no caput deste artigo também se aplica nos casos em que qualquer atividade de fabricação ou de liberação de lotes seja executada por um estabelecimento que não aquele com responsabilidade geral sobre o lote.

Art. 19. A Pessoa Delegada pelo Sistema de Gestão da Qualidade Farmacêutica pela liberação de um lote para venda deve garantir que todas as amostras de referência e retenção pertinentes estejam acessíveis em um prazo razoável de tempo.

Parágrafo único. Quando aplicável, as disposições relativas ao acesso previsto no caput deste artigo devem ser definidas em contrato.

Art. 20. Nas situações em que mais de um estabelecimento estiver envolvido na fabricação do produto, devem estar disponíveis acordos escritos para o controle da retirada e localização das amostras de referência e/ou retenção.

#### Seção VI

##### Generalidades em relação às amostras de referência

Art. 21. As amostras de referência possuem finalidade analítica e, por consequência, devem estar convenientemente disponíveis para o laboratório que detém a metodologia validada para seu teste.

§ 1º Em se tratando das amostras de referência de matérias-primas e materiais de embalagem utilizados na fabricação de medicamentos, o armazenamento deve corresponder ao local de fabricação do medicamento.

§ 2º Em se tratando de amostras de referência de produtos finalizados, o armazenamento deve corresponder ao local original de fabricação.

#### Seção VII

##### Generalidades em relação às amostras de retenção

Art. 22. A amostra de retenção deve representar o lote do medicamento tal como este foi distribuído ao consumo para que possa ser analisada com vistas a verificar a conformidade de requisitos não técnicos do registro sanitário ou legislação aplicável.

Art. 23. As amostras de retenção devem, preferencialmente, ser armazenadas no estabelecimento onde é realizada a liberação dos lotes para a venda.

Parágrafo único. Este local deve dispor de livre acesso às autoridades sanitárias.

Art. 24. Quando mais de um estabelecimento estiver envolvido na cadeia de fabricação, embalagem, análise, importação e liberação final de lotes, a responsabilidade pela coleta e armazenamento de amostras de retenção deve ser definida em contrato entre as partes envolvidas.

#### Seção VIII

Gestão das amostras de referência e de retenção no caso do encerramento das atividades de um fabricante

Art. 25. Caso permaneçam lotes de medicamentos não expirados fabricados por empresa que tenha encerrado suas atividades, o fabricante deve tomar providências para a transferência de amostras de referência e de retenção, e da documentação pertinente de Boas Práticas de Fabricação para um autorizado junto à Anvisa.

Art. 26. O fabricante deve garantir à autoridade competente que as disposições relativas à armazenagem são satisfatórias e que as amostras podem, se necessário, ser prontamente acessadas e analisadas.

§ 1º Quando existirem situações que evitem o cumprimento do disposto, as providências necessárias podem ser delegadas a outro fabricante.

§ 2º O detentor do registro do produto é responsável pela delegação e pelo fornecimento de todas as informações necessárias à autoridade sanitária.

Art. 27. O titular do registro sanitário do produto deve, no que tange à adequação das medidas propostas para o armazenamento de amostras de referência e de retenção, consultar a autoridade sanitária de cada país em que qualquer lote dentro da validade tenha sido colocado no mercado.

### CAPÍTULO III

#### DISPOSIÇÕES FINAIS

Art. 28. O descumprimento das disposições contidas nesta Instrução Normativa constitui infração sanitária, nos termos da Lei nº. 6.437, de 20 de agosto de 1977, sem prejuízo das responsabilidades civil, administrativa e penal cabíveis.

Art. 29. Fica revogada a Instrução Normativa-IN nº 48, de 21 de agosto de 2019.

Art. 30. Esta Instrução Normativa entra em vigor em 2 de maio de 2022.

**ANTONIO BARRA TORRES**

Este conteúdo não substitui o publicado na versão certificada.